FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 68

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise GODEAU

Née le 12 Août 1937, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : GODEAU

Prénom : DENISE

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

GODEAU (DENISE) - A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*, 2 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

GODEAU (DENISE) - A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*, 2 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

GODEAU (DENISE) - A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*, 2 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

GODEAU (DENISE) - A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 60 *p.*, 2 *fig.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1965, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534911_0112

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise GODEAU

Née le 12 Août 1937, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 196

A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavie (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . .	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.); Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.); Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.); MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.); Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.)

Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Allison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);

Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.)

Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Lauren (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.)

Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.)

Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duchêne (D.); Flavigny (H.).

Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).

Rhumatologie : M. Massias (P.).

Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).

Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).

Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).

Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).

Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).

Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).

Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.)

Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).

Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)

Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).

Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir présider cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance pour son précieux enseignement et l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. HENNEQUET

En remerciement pour l'aide bienveillante qu'il a bien voulu apporter à l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Marc DEROME

L'année que j'ai passée dans son Service a été pour moi déterminante.

Qu'il trouve dans ce modeste travail que je lui dédie particulièrement, l'expression de ma respectueuse affection.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

PLAN

Introduction

Observation

Observations relevées dans la littérature

Discussion :

1) *Sur le plan clinique*
2) *Sur le plan biologique*
3) *Sur le plan anatomo-pathologique*

Physiologie du lymphocyte

Physiologie du thymus

Physio-pathologie

Pathogénie

L'alymphocytose dans le cadre des agammaglobulinémies

L'alymphocytose dans le cadre des cytopénies constitutionnelles

Conclusion

INTRODUCTION

Sous les noms de :

— lymphocytophtisie (E. Glanzmann et P. Riniker);

— alymphocytose (W.L. Donohue, W.H. Hitzig);

— ou lymphopénie familiale avec agammaglobulinémie (R. Tobler, H. Cottier);

sont publiées un certain nombre d'observations concernant des enfants très jeunes et présentant un tableau clinique très particulier :

— infections microbiennes répétées résistantes aux antibiotiques et aux gammaglobulines ;

— mycoses ;

— a ou hypogammaglobulinémie ;

— lymphopénie importante ;

— caractère familial assez fréquemment retrouvé ;

— évolution constamment fatale ;

— et histologiquement hypoplasie et dysgénésie thymique et lymphoïde.

C'est en 1950 que E. Glanzmann et P. Riniker individualisèrent pour la première fois deux observations de nourrissons atteints de candidose extensive d'évolution mortelle et présentant simultanément une lymphopénie sanguine et une aplasie très importante de tout le tissu lymphoïde.

De 1952 à 1958 : R. Amlie, W.L. Donohue, W. Kosenow et N. Schummelfeder, R. Tobler et H. Cottier, W.H. Hitzig, Z. Biro, H. Bosch et M.J. Huser, A.V. Ramon-Guerra, C.A. Queirolo et N. Temesio publient 9 autres observations identiques.

En 1959, MM. Jeune, F. Larbre, D. Germain et F. Freycon publient la première observation française et, en 1960, F. Freycon rassemble dans sa thèse les 12 observations déjà citées et en rapproche 6 cas de lymphopénie familiale atypique de S. Barandun.

Au cours de ces publications se dégagent progressivement les caractères suivants :

— incidence familiale pressentie par E. Glanzmann et P. Riniker, et confirmée ultérieurement par W. Kosenow et N. Schummelfeder, puis par R. Tobler et H. Cottier ;

— mise en évidence d'une agammaglobulinémie par R. Tobler et H. Cottier, par W.H. Hitzig et collaborateurs, et par M. Jeune et collaborateurs.

En janvier 1961, J. Marie, A. Hennequet, P. Burtin, J. Lefeuvre et J.L. Corbin publient sous le titre « Agammaglobulinémie congénitale révélée par une diarrhée, d'évolution mortelle chez deux nourrissons », deux observations que l'on peut rattacher rétrospectivement à ce syndrome.

Plus récemment, en octobre 1963, D. Gitlin et J.M. Craig publient une autre observation dont le tableau clinique se complète d'une agranulocytose.

Enfin, en octobre 1964, C. Nezelof, M.L. Jammet, P. Lortholary, B. Labrune et M. Lamy rapportent une dernière observation.

Ces trois derniers groupes d'auteurs insistent plus particulièrement sur l'élément qui sous-tend toutes ces observations et qui semble en être le dénominateur commun malgré les divergences cliniques et biologiques possibles, et qui est l'aplasie du système lymphoïde et en particulier du thymus.

Nous essaierons, en rapportant un nouveau cas étudié il y a quelques mois dans le Service du Professeur Julien Marie, de confronter nos constatations avec les notions déjà acquises à la lueur des précédentes observations et des expériences animales récemment pratiquées.

OBSERVATION

L'enfant Ter... Phil..., âgé de quatre mois et demi, est hospitalisé le 10 décembre 1963, adressé par l'Hôpital de Mantes-la-Jolie pour l'aggravation d'une dyspnée traitée depuis dix jours.

Antécédents personnels :

C'est le deuxième enfant d'une fratrie de deux. Garçon né au terme d'une grossesse normale, le 26 juillet 1963, avec un poids de naissance de 3.350 g.

Les deux premiers mois se passent normalement, bien que la mère note des selles plus molles que chez la sœur aînée.

Au début du troisième mois, les selles deviennent plus fréquentes et encore plus molles.

Vers le 20 novembre, c'est-à-dire à la fin du quatrième mois, apparaît : une toux accompagnée d'une température modérée et d'une anorexie totale. Les selles restent liquides.

Devant la persistance de cet état, l'enfant est hospitalisé à Mantes, le 1er décembre 1963.

Antécédents familiaux :

Père et mère bien portant, non consanguins. Rien à signaler dans leurs familles respectives.

Une sœur aînée de vingt-deux mois, également bien portante.

A l'Hôpital de Mantes :

C'est un enfant de quatre mois pesant 5.650 g et mesurant 62 cm.

Le 1er décembre 1963 :

L'examen à l'entrée note :

— un état général médiocre avec facies douloureux ;
— une toux sèche mais rare ;
— une respiration superficielle avec un rythme de 50 par minute ;
— quelques râles humides dans les deux champs pulmonaires sans foyer ;
— la température est normale ;
— la tension artérielle est à 6 de maxima ;
— il existe un muguet lingual.

Les examens complémentaire pratiqués :
— numération - formule sanguine ;
— examen cytobactériologique des urines ;
— et cliché pulmonaire
sont normaux.

Le 5 décembre 1963 :

Brusquement, la température s'élève à 38°.

Les mêmes signes persistent en s'aggravant. Mauvais état général. Tachypnée à 60 par minute. L'enfant refuse de boire.

Le 7 décembre 1963 :

Une numération - formule sanguine montre :
— 15.000 globules blancs, avec :
— 54 % de polynucléaires neutrophiles ;
— 31 % de lymphocytes.

Les signes majeurs sont les suivants :
— Enfant très fatigué avec :
— tirage sus-sternal ;
— plafonnement du regard ;
— toux spasmodique sèche, sans expectoration ;
— cyanose ;
— rythme respiratoire à 90 par minute ;
— T.A. maxima : 8.

Le 9 décembre 1963 :

Apparition d'une albuminurie, sans autres signes urinaires.

Trois nouvelles numérations montrent successivement :
— 25.600 globules blancs ;
— puis 30.000 ;
— et 23.900.

Devant l'aggravation de l'état de l'enfant, son transfert aux Enfants-Malades est décidé le 10 décembre 1963.

Le traitement administré à Mantes comportait :
— Flabelline ;
— Pénicilline ;
— Colimycine ;
— Tétra-oléandomycine ;
— Mycostatine ;
— Streptomycine ;
— Terramycine ;
— Transcycline ;
— Hémisuccinate d'hydrocortisone ;
— Sérum salé et glucosé, calcium, potassium en perfusion.

A l'arrivée dans le Service, le *10 décembre 1963,* on note :
— cyanose des extrémités ;
— polypnée et dyspnée avec tirage sous-costal ;
— foyer de râles fins à la base gauche ;

— tachycardie à 200 par minute ;
— légère hépatomégalie ;
— pas de splénomégalie.

La conclusion est : pneumopathie aiguë avec défaillance cardiaque.

Le lendemain 11 décembre 1963 :

L'état cardio-respiratoire est sensiblement le même que la veille :
— rythme cardiaque à 160 par minute ;
— pas d'hépatomégalie.

On signale, d'autre part, la présence d'un muguet buccal.

On ne palpe pas de ganglions.

L'électrocardiogramme montre un bloc incomplet droit.

Ponction lombaire et ionogramme sont normaux.

La formule sanguine donne :
— 18.200 leucocytes, dont :
  — 46 % de polynucléaires ;
  — 53 % de lymphocytes.

Une radio au lit montre :
— un cœur qui semble un peu gros ;
— un flou des deux champs pulmonaires.

Cet état persiste le *12 décembre 1963,* avec toutefois une assez grande variabilité des signes pulmonaires et respiratoires.

Le 13 décembre 1963 :

La première amélioration est constatée :
— apyrexie ;
— selles normales ;
— enfant toujours fatigué, mais le tonus est meilleur ;
— pas de cyanose.

L'examen est négatif.

Le 17 décembre 1963 :

L'amélioration se poursuit ; seul persiste un rythme respiratoire à 60 avec un discret tirage.

Le cardiologue qui examine l'enfant ce jour, conclut à la possibilité d'une défaillance cardiaque droite, fugace, au cours d'une pneumopathie.

Un test de la sueur donne : 12 mEq de chlore par litre.

Le 23 décembre 1963 :

— Clocher thermique à 38°.
— La coproculture est positive au colibacille 55 B_5.

Clichés pulmonaires pratiqués :

— 1er décembre 1963 : normal.
— 5 décembre 1963 : normal.
— 11 décembre 1963 : flou des deux champs pulmonaires. Cœur un peu gros.
— 13 décembre 1963 : persistance d'une grisaille des bases.

— 3 janvier 1964 : normal.

— 13 janvier 1964 : image bulleuse dans le champ gauche et zone plus dense de la région hilaire.

Tomographies bronchiques le 21 janvier 1964 :

Elles semblent montrer une compression de la division trachéale par la gauche avec rétrécissement de la lumière de la bronche gauche. Cette image serait due à une adénopathie péri-bronchique.

Le 27 décembre 1963 :

— Clocher thermique à 39°.
— Chute de poids de 250 g en quatre jours.
— Aspect miséreux.
— Pli cutané persistant.
— Neuf selles liquides.

Pas de signe à l'examen en dehors de la déshydratation.

L'enfant est mis sous perfusion et y sera maintenu jusqu'au 30 décembre.

Le 31 décembre 1963 :

— Les selles sont toujours molles.
— Au culot urinaire, on retrouve un bacille Gram négatif *Klebsiella.*

Le 3 janvier 1964 :

— L'enfant a encore perdu 250 g.
— Il tousse beaucoup, mais l'auscultation est normale.
— Il existe un muguet buccal.

Le 6 janvier 1964 :

— Température à 39°.
— Selles molles.
— Toux fréquente. L'auscultation révèle un foyer de râles fins à la base gauche.
— Le muguet s'améliore provisoirement, puisque le 8 janvier on note sa recrudescence.

Le 13 janvier 1964 :

On note : enfant hypotonique et fatigué présentant une dénutrition succédant à une infection pulmonaire de nature indéterminée et à une atteinte digestive liée un certain moment à une infection par un colibacille pathogène.

L'enfant est mis sous perfusion de plasma et de trophysan.

Le 23 janvier 1964 :

La coproculture montre un colibacille 111 B_4.

Il existe une otite purulente bilatérale à staphylocoque pathogène.

Pour la première fois, on note dans la numération du 20 janvier une leucopénie franche à 2.800.

A partir du 25 janvier 1964 :

Très nette amélioration.

Cependant, les numérations montrent toujours une leucopénie importante aux environs de 2.000 par mm^3 (voir *courbe* et *tableau*).

Le 4 février 1964 :

Le bon état de l'enfant persiste. Les coprocultures sont négatives, mais on note la persistance du muguet buccal.

Une électrophorèse des protéines montre :

— protides totaux : 67 g/litre
— albumine : 53,3 %
— α_1-globulines : 8 %
— α_2-globulines : 15,5 %
— β-globulines : 12,4 %
— γ-globulines : 10,8 %, soit 7,23 g ‰

15 février 1964 :

Récapitulant les différents épisodes pathologiques présentés successivement par cet enfant :

— infection pulmonaire à deux reprises ;
— infections intestinales récidivantes ;
— otite à staphylocoque ;

on pense à la possibilité d'une « parésie immunitaire » et une immunoélectrophorèse est envisagée, mais doit être différée en raison des traitements reçus par l'enfant :

— transfusion de sang (100 cm^3), les 20 et 22 janvier ;
— injection de gammaglobulines, le 25 janvier ;
— perfusions de plasma (100 cm^3) presque quotidiennes, du 15 au 26 janvier.

Le 10 février 1964 :

L'enfant perd du poids :

— on retrouve le muguet buccal ;
— au culot urinaire, on identifie un *Paracolon escherichia.*

Le 11 février 1964 :

La coproculture montre un staphylocoque pathogène.

Le 14 février 1964 :

La diarrhée s'est accentuée, s'accompagnant d'une perte de poids de 450 g.

Il existe de légers signes de déshydratation.

La coproculture est positive au 111 B_4.

Amélioration transitoire le *17 février.*

Mais le 18 février 1964 :

Nouvelle aggravation de la diarrhée. Cette fois, on retrouve dans les selles :

— un colibacille 111 B_4 ;
— et un staphylocoque pathogène.

Le myélogramme est normal, en contradiction avec les numérations sanguines qui montrent une leucopénie et une lymphopénie importantes et persistantes.

Dans la moelle, la représentation de la lignée lymphocytaire est bonne.

- *Ionogrammes sanguins*

TABLEAU I

	Na (mEq)	K (mEq)	Cl (mEq)	RA (mEq)	Urée (g °/₀₀)	Prot. totaux (g °/₀₀)	pH	corrigé
11-XII-63	140	5	104	14,5	0,39	57		
13-I-64	137	5,2	95	21	0,15	68		- 0,54
22-I-64	155	4,2	121	20	0,36	75		
17-II-64	136	4,2	108	8,5	0,10	65		
20-II-64	134	4	108	11,5	0,12	65	7,18	- 0,55
21-II-64	132	4,5	99	11	0,20	65		
26-II-64	136	3,8	109	10,5		72	7,16	- 0,55
2-III-64	130	4,3	108	12,5	0,21	45		

- *Ionogrammes urinaires*

	pH	densité	CO_3H_2	Protides (g °/₀₀)	Urée (g °/₀₀)	NH_3 (g °/₀₀)	Cl (mEq)	Na (mEq)	K (mEq)
26-II-64	5,4	1010	0	traces	2	0,4	124	85	35

Le 20 février 1964 :

Enfant toujours fatigué et geignard, un peu somnolent.

Tendance à la cyanose.

Météorisme.

Selles molles ou liquides contenant toujours des 111 B_4.

Le 21 février 1964 :

Persistance des signes de déshydratation.

La courbe de poids est toujours descendante.

On remarque la coloration rouge de l'enfant qui s'efface dans la journée, mais réapparaît le lendemain.

Le résultat de la deuxième électrophorèse montre :

— protides totaux : 55 g ‰
— albumine : 62,1 %
— α_1-globulines : 3,9 %
— α_2-globulines : 13,1 %
— β-globulines : 11,9 %
— γ-globulines : 9 %, soit 4,95 g ‰

Du 21 au 27 février 1964 :

Persistance de la diarrhée.

Le 28 février 1964 :

On note toujours :

— la diarrhée ;
— un muguet buccal.

La température est à 40°.

Il existe une polypnée et une rougeur du visage.

Le 29 février 1964 :

Les selles sont toujours aussi nombreuses.

La température est oscillante entre 38° et 39°7.

On constate une éruption de petites macules rosées à la limite de la visibilité, sur le tronc, le bras gauche et le front.

Le 1er mars 1964 :

Accentuation de l'éruption qui s'étend à tout le corps ; les macules sont maintenant confluentes, laissant de rares intervalles de peau saine.

— La température reste oscillante avec clochers à 40°.
— La coproculture est toujours positive au colibacille 111 B_4.

Le 2 mars 1964 :

— Température toujours oscillante.
— La diarrhée persiste ainsi que l'éruption.
— Dans les selles, on retrouve le 111 B_4 et un staphylocoque pathogène.

TABLEAU II

Dates	G.R.	G.B.	Polys	Lymphos	Grands lymphos	Petits lymphos	Monocytes	Plasmocytes %
3-XII-63	4.600.000	11.000	4.000	3.960	2.420	1.540	3.040	
7-XII-63	4.900.000	15.000	8.100	4.650	-	-	2.250	
9-XII-63	4.800.000	25.600	18.700	4.608	512	4.096	2.292	
10-XII-63	4.000.000	23.900	15.000	6.692	478	6.214	2.208	
11-XII-63	4.780.000	18.200	7.572	9.646	1.820	7.826	982	
16-XII-63	5.100.000	6.400	2.880	3.072	2.304	768	448	
19-XII-63	5.100.000	5.400	1.620	2.916	1.026	1.890	864	
27-XII-63	5.000.000	9.400	1.236	5.614	2.914	2.700	2.550	
6-I-64	5.880.000	23.000	19.320	3.220	1.150	2.070	460	
13-I-64	5.470.000	5.200	2.964	1.352	104	1.248	884	
20-I-64	5.450.000	2.800	1.092	1.484	1.316	168	224	
23-I-64		2.400	1.272	840	648	192	288	1 %
29-I-64	4.660.000	2.200	1.276	594	550	44	330	
4-II-64	4.590.000	2.000	1.220	640	180	460	140	
7-II-64		2.800	1.260	1.092	728	364	448	
10-II-64		2.600	1.456	988	364	624	156	
13-II-64		2.400	1.152	840	600	240	288	
15-II-64		2.600	1.014	1.154	988	156	432	
17-II-64		1.200	444	576	228	348	180	
19-II-64	5.350.000	1.200	552	492	420	72	156	
20-II-64		4.400						
21-II-64		3.400	2.652	714	34	680	34	
22-II-64	4.700.000	5.400						
24-II-64	5.340.000	3.600	2.412	720	324	396	468	
25-II-64		3.200						
26-II-64		4.200	3.192	378	378	0	462	
27-II-64		3.600						
28-II-64	4.820.000	3.400	2.142	748	476	272	340	
29-II-64		2.400						
2-III-64		2.000	720	1.260	480	780	20	
3-III-64		3.800						
4-III-64	4.600.000	1.600	16	1.248	1.040	208	272	4 %

Le 3 mars 1964 :

L'état de l'enfant est encore plus grave :

— selles nombreuses et liquides ;
— état de cachexie considérable ;
— éruption généralisée ;
— hémorragies gingivales ;
— soubresauts de tout le corps ;
— modification du cri qui devient moins vigoureux.

Le 4 mars 1964 :

Amélioration apparente. L'enfant est plus présent et apyrétique, mais le corps est parsemé de taches livides.

Les selles restent tout à fait liquides.

L'enfant décède dans l'après-midi de ce jour.

A l'autopsie :

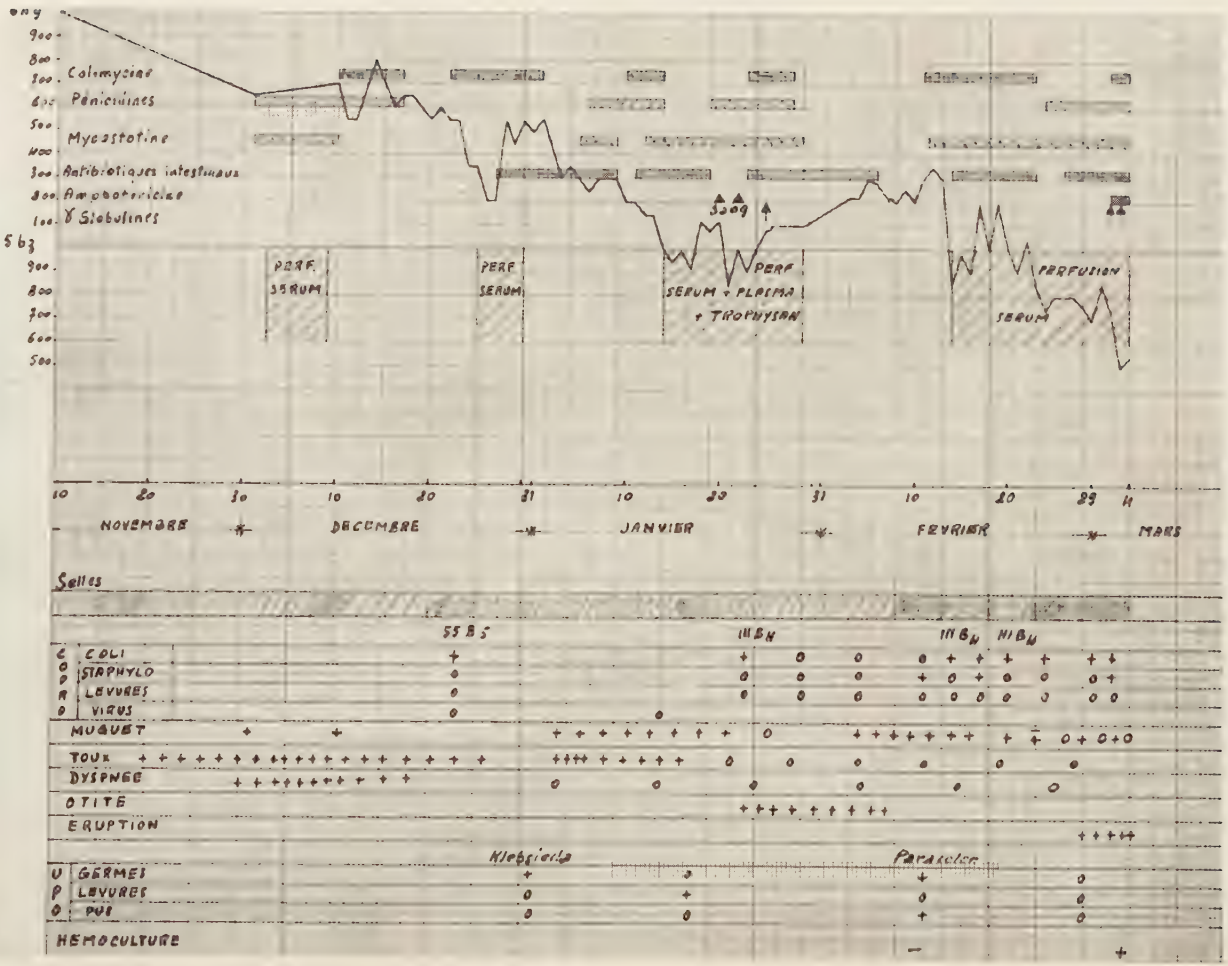
Les constatations sont les suivantes :

— le foie pèse 200 g. Il est stéatosique au niveau de la surface et à la coupe qui permet de plus de mettre en évidence une petite formation rouge foncé bien limitée ;
— les voies biliaires sont normales ;
— la rate pèse 30 g ;
— les reins sont normaux extérieurement, mais ont un aspect pâle à la coupe ;
— l'ensemble du tube digestif montre une muqueuse pâle sans autres anomalies ;
— la recherche soigneuse de ganglions lymphatiques mésentériques latéro-aortiques et aortico-rénaux n'a pu mettre en évidence aucune adénopathie dans ces territoires ;
— il existe un petit hématome de la surrénale gauche ;
— au niveau du thorax, les poumons sont rosés et ne montrent aucun abcès à la coupe ;
— aucun ganglion n'est retrouvé au niveau des hiles, de la bifurcation trachéale et de la région inter-trachéo-bronchique ;
— le cœur est normal ;
— les séreuses pleurales et péricardiques sont normales ;
— le thymus retrouvé après une dissection soigneuse est minuscule ; il pèse 0,65 g. Les deux lobes sont bien reconnaissables.

Examen histologique :

Le thymus, reconnaissable par son architecture lobulée qui est conservée, est extrêmement atrophique. La corticale lymphoïde est absente et la périphérie du lobule est occupée par un tissu conjonctif pauvre en cellules.

La médullaire est occupée par de volumineuses cellules à cytoplasme acidophile, à limites cellulaires imprécises, dont le noyau est allongé ou parfois fusiforme. Les cellules réticulaires ont, par ailleurs, un aspect vaguement épithélioïde. Aucun corpuscule de Hassal n'a été retrouvé. Il existe quelques cellules d'aspect vaguement plasmocytaire, quelques histiocytes à volumineux noyaux encochés et surtout de nombreux mastocytes métachromatiques au bleu de toluidine et à la coloration de Unna.


Colimycine
Pénicillines
Mycostatine
Antibiotiques intestinaux
Amphotericine
γ Globulines
PERF. SERUM
PERF SERUM
PERF SERUM + PLASMA + TROPHYSAN
PERFUSION SERUM
NOVEMBRE
DECEMBRE
JANVIER
FEVRIER
MARS
Selles
COLI
STAPHYLO
LEVURES
VIRUS
MUGUET
TOUX
DYSPNEE
OTITE
ERUPTION
Klebsiella
Paracolon
GERMES
LEVURES
PUS
HEMOCULTURE

En périphérie du prélèvement, il existe un petit kyste muqueux surmonté de quelques formations glandulaires d'aspect salivaire.

Le tissu cellulo-adipeux médiastino-cervical prélevé en de multiples endroits ne contient que des lobules adipeux sans aucune formation ganglionnaire ou lymphoïde.

Les prélèvements étagés de la région rétro-pancréatique et du mésentère ne mettent en évidence aucun ganglion.

La rate est le siège d'une congestion marquée de la pulpe rouge.

La pulpe blanche est discrètement atrophique. Les corpuscules de Malpighi sont en nombre normal, mais le réticulum contient des cellules rondes, à noyau très dense, à cytoplasme minime, ayant l'aspect de petits lymphocytes, mais leur groupement est moins dense que normalement.

Au niveau du tube digestif : duodénum jéjuno-iléon, les amas lymphoïdes sont rares et pauvrement cellulaires et n'ont jamais l'aspect de follicules à centre clair.

L'appendice : les points lymphoïdes sont un peu plus nombreux sans avoir cependant la densité cellulaire habituelle.

La moelle osseuse est pauvre : on y observe de nombreux mégacaryocytes et quelques rares lymphocytes.

Par ailleurs :

— la thyroïde est normale
— les poumons sont le siège d'une congestion diffuse modérée ;
— les bronches sont normales.

Les prélèvements effectués au niveau des bronches lobaires et segmentaires ne permettent pas de trouver des formations lymphoïdes dans l'atmosphère péri-bronchique :

— le cœur est normal ;
— le foie est le siège d'une fibrose avec hyperplasie réticulaire diffuse portale et péri-lobulaire, d'une dégranulation des hépatocytes et d'une stéatose micro-vacuolaire non systématisée ; ;
— le pancréas est normal ;
— la surrénale droite est normale, la gauche est occupée en périphérie par une prolifération tumorale de type sympathoblastome à la phase pré-invasive ;
— les reins, les uretères, la vessie, le psoas sont normaux.

EN RESUME

Il s'agit d'un enfant qui, de l'âge de deux mois jusqu'à sa mort survenue à sept mois et demi, a présenté une succession d'accidents infectieux associés :

— à une diarrhée presque permanente ;
— à un muguet buccal récidivant ;
— à une cachexie progressive ;
— et, en fin d'évolution, à une éruption morbiliforme généralisée.

L'évolution s'est faite inexorablement vers la mort, sans qu'on puisse imputer celle-ci à un épisode pathologique nettement défini.

Sur le plan biologique, il existait :

— *une leucopénie* associant granulopénie et lymphopénie ;

— *une hypogammaglobulinémie.*

Anatomiquement, on a retrouvé :

— une dysplasie thymique avec alymphocytose et absence de corpuscules de Hassal ;

— une absence totale des ganglions lymphoïdes ;

— une absence de toute détermination suppurée viscérale chez un enfant ayant eu des infections à répétition.

OBSERVATIONS RELEVEES DANS LA LITTERATURE

Les principaux signes cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques sont résumés dans le tableau ci-après.

Les observations chiffrées de 1 à 21 ont été publiées respectivement par les auteurs suivants :

— OBS. N° 1 : M. Jeune, F. Larbre, D. Germain, F. Freycon.

— » N° 2 et 3 : E. Glanzmann et P. Riniker.

— » N° 4 : R. Ambie.

— » N° 5 : W.L. Donohue.

— » N° 6 et 7 : W. Kosenow et N. Schummelfeder.

— » N° 8 et 9 : R. Tobler et H. Cottier.

— » N° 10 et 11 : W.H. Hitzig, Z. Biro, M. Bosch et M.J. Huser.

— » N° 12 : A.V. Ramon-Guerra, C.A. Qeirolo et N. Temesio.

— » N° 13 : J. Marie, A. Hennequet, P. Burtin, J. Lefeuvre et J.L. Corbin.

(Ces auteurs ont publié simultanément 2 observations, mais l'une n'a pu être étudiée complètement en raison du caractère extrêmement bref du séjour de l'enfant dans le service, et nous ne la faisons pas rentrer dans ce tableau.)

— OBS. N° 14 à 19 : D. Gitlin et J.M. Craig.

— » N° 20 : D. Gitlin, Gordon Vawter et J.M. Craig.

— » N° 21 : : C. Nezelof, M.L. Jammet, P. Lortholary, B. Labrune et M. Lamy.

Ref.	Début	Décès	Ant.familiaux	Infections microbiennes	Myc
1	3 mois	5 mois	+	Pharyngite, toux, otite, bronchopneumonie	-
2	7 semaines	5 mois ½	+	Otite, bronchite, impétigo, bronchopneumonie	-
3	4 mois ½	6 mois	+	Toux, pyodermite, pneumopathie	-
4	1 mois ½		non précisés	Otite, dermite	-
5	2 ans	2 ans ½	non précisés	Amygdalite, toux	-
6	3 mois	4 mois ½	+	Pneumonies	-
7	2 mois ½	3 mois ½	+	Abcès dermiques	-
8	1 mois	7 mois	+	Toux, infections dermiques, otite	-
9	7 semaines	3 mois ½	+	Ostéomyélite, bronchopneumonie	+
10	10 semaines	20 mois	-		-
11	?	9 mois	+	Pneumopathie	-
12	naissance	5 mois ½	+	Becegite, Pneumopathie	-
13	6 mois ½	11 mois ½	probable		-
14	< 3 mois		?	Toux	-
15	< 3 mois		?	Toux	-
16	< 3 mois		?	Toux, méningite	+
17	< 3 mois	18 ou 20 mois	+	Pyodermite, toux	+
18	< 3 mois		+	Toux	+
19	21 mois	2 ans	?	Toux	+
20	naissance	15 jours	-	Diarrhée, conjonctivite, infection ombilicale	-
21	3 mois	16 mois	+	Pneumopathie	+

TABLEAU III

Diarrhée	Hypotrophie	Rash	Ganglions	Lymphopénie	Leucopénie	Agamma-globulinémie	Aplasie lymphoïde (autopsie)
+	-	+	+	+	±	↘ γ glob. ↘ β_2 glob.	+
+	+	+	+	+	-	non pratiqué	+ (+ Panmyélophtisie)
-	légère	+	?	+	-	non pratiqué	+ (+ Panmyélophtisie)
+	+	-	?	+	-	non pratiqué	? Moëlle normale
+	-	-	+	+	+	?	+ (+ aplasie médullaire)
+	légère	+	0	+	-	?	+
+	modérée	+	0	+	+	?	+ (+ Myélophtisie)
-	légère	+	+	+	-	+	+
+	-	+	+	+	+	?	+
+	-	-	absence totale	+	-	+	+
+	+	+	+	±	-	+	+ (+ moëlle hypoplasique)
-	-	-	+	-	?	?	?
+	-	+	0	+	-	↓ + β_{2A} et β_{2m}	non pratiquée
+	?	+	?	+	-	+	+
- labsorption	?	-	?	+	±	+	+
+	?	-	?	+	-	+	+
syndrome coeliaque	?	+	?	+	-	+	+
+	?	-	?	+	-	+	+
+	?	+	?	+	-	+	+
+	?	+	?	+	+	non pratiqué	+
+	+	+	?	+	+	↘ β_{2m} - modérée	+

DISCUSSION

I. — ETUDE CLINIQUE

1) LE CARACTERE FAMILIAL

Le caractère familial, qui a été pressenti dès les premiers cas, se retrouve avec une fréquence non négligeable. Si, dans notre cas, ce caractère familial n'a pas été retrouvé, il est certain dans 12 observations (obs. n^{os} 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 21). Il est probable dans 1 cas (obs. n° 12).

Les antécédents ne sont pas précisés dans 6 cas (obs. n^{os} 4, 5, 14, 15, 16, 19) et absents dans 2 cas (obs. n^{os} 10 et 20).

Dans quelques observations privilégiées, des examens immunologiques ont été pratiqués sur les membres sains de la famille ; ils se sont, la plupart du temps, révélés normaux (obs. n^{os} 6 et 7, 8 et 12, 9 et 3, 10). Mais dans 2 cas, on a retrouvé des modifications de l'immunoélectrophorèse :

— *dans l'un* (obs. n° 11), on note chez la mère l'absence de β_{2m}-globuline et la diminution de cette même protéine chez la sœur du petit malade ;

— *dans l'autre* (notre cas), l'immunoélectrophorèse a révélé une chute de la β_{2A}-globuline nette chez le père et la mère, et plus marquée encore chez la sœur de notre petit malade (Docteur Rousselet, laboratoire du Professeur Girard).

2) LE SEXE

Les deux sexes peuvent être atteints avec, semble-t-il, une divergence entre les auteurs américains qui ne retrouvent que des garçons (exception faite pour l'observation n° 20 qui n'est pas pure il est vrai) et les auteurs européens qui rencontrent les deux sexes.

Il semble toutefois exister une certaine prédominance de garçons, notre cas appartenant à ce sexe, et, d'autre part, sur les 21 observations, il y a 16 garçons pour seulement 5 filles.

. Ce fait peut-il s'expliquer par deux modes différents de transmission héréditaire : l'un lié au sexe et l'autre autosomique ? Ceci est encore du domaine de l'hypothèse.

3) CAUSES DECLENCHANTES

Dans aucune des observations, on ne peut retrouver de causes déclenchantes.

4) DATE DE DEBUT

Elle est souvent difficile à préciser car les premiers symptômes sont extrêmement banaux. Mais il semble toutefois exister un intervalle libre. Dans notre cas, on peut faire remonter le début des troubles à l'âge de deux mois : date du premier épisode diarrhéique important, bien que la présence de selles anormales soit signalée par la mère dès le début de la vie.

Sur les 21 colligés :

— 16 ont débuté avant ou à trois mois ;

— 2 entre trois et six mois (obs. n^{os} 3 et 13);

— 2 aux alentours de deux ans (obs. n^{os} 5 et 19).

5) LE MODE DE DEBUT

Il est variable, mais toujours banal avec une prédilection pour certaines atteintes, et souvent on note d'emblée plusieurs manifestations pathologiques associées :

a) Diarrhée :

C'est par ce phénomène que notre enfant est entré dans la maladie : ce mode de début se retrouve dans 8 observations sur 21 (obs. n^{os} 4, 6, 7, 9, 10, 13, 20, 21).

b) Les infections de l'arbre respiratoire :

Sont, elles aussi, particulièrement fréquentes, puisqu'elles sont retrouvées comme premier symptôme dans 10 cas sur 21 (obs. n^{os} 1, 2, 3, 5, 8, 14, 15, 16, 18, 19).

c) Les infections cutanées :

Sont relativement moins fréquentes : 2 cas (obs. n^{os} 17 et 20).

d) Le muguet :

Est retrouvé dès le début dans 7 cas :
— soit seul (obs. n^{os} 11 et 12);
— soit associé : aux infections respiratoires (obs. n^{os} 2, 3, 8), à la diarrhée (obs. n° 9), ou aux infections cutanées (obs. n° 20).

6) LE TABLEAU CLINIQUE

a) La fièvre :

Une des caractéristiques de la température est d'être extrêmement variable. Les enfants sont tantôt apyrétiques alors qu'il existe une infection, tantôt ils présentent une température en rapport avec les épisodes infectieux, tantôt les poussées fébriles se produisent en dehors d'une infection patente avec des variations très rapides, la température passant en quelques heures de 40° à 37°.

b) Les infections a pyogènes :

Récidivantes et réagissant mal aux antibiotiques.

Au cours de l'évolution, notre enfant a présenté successivement :
— un foyer pulmonaire récidivant sans germe identifié ; la présence d'une image bulleuse à un moment de l'évolution a pu permettre d'évoquer, mais sans pouvoir la prouver, la présence d'un staphylocoque ;
— des coprocultures positives au colibacille 55 B_5 et 111 B_4, et au staphylocoque pathogène ;
— des urocultures positives à *Klebsiella* et *Paracolon escherichia* .
— une otite à staphylocoque pathogène ;
— quelques bulles staphylococciques sur le pied.

Il faut noter, dans les 21 observations colligées, la particulière fréquence de la toux, des pneumopathies ou infections des voies respiratoires supérieures qui sont retrouvées 17 fois à un moment quelconque de l'évolution : soit au début, soit dans le courant de l'observation, soit comme épisode terminal.

Les otites sont, elles aussi, rencontrées assez fréquemment : 4 cas (obs. n^{os} 1, 2, 4, 8). Les infections cutanées également 7 fois (obs. n^{os} 2, 3, 4, 7, 8, 17, 20). Par contre, il faut souligner la rareté de

certaines manifestations, en particulier des méningites (retrouvée une seule fois : obs. n° 16); de même, on ne retrouve pas signalée de septicémie à pyogènes.

c) La diarrhée :

Ce signe a été l'un des traits les plus marquants de toute l'évolution, puisqu'on ne devrait pas parler dans notre cas d'épisodes diarrhéiques, mais plutôt de rares épisodes de selles normales sur un fond de diarrhée d'intensité variable. Cette diarrhée ne semble pas directement liée à la présence d'une infection intestinale. Les selles rstent anormales, même en période de coproculture négative.

Sa fréquence est tout à fait remarquable : 17 cas sur 21.

Dans 2 autres cas, cette diarrhée a été rattachée 1 fois à un syndrome cœliaque (obs. n° 17) et une autre fois à une malabsorption (obs. n° 15).

D'autres troubles dyspeptiques à type de vomissements peuvent se manifester, mais leur fréquence est nettement moins importante.

d) L'infection mycosique :

Présentée comme un caractère clinique caractéristique de ce syndrome par les premiers auteurs, elle se rencontre avec une particulière fréquence puisqu'elle a été retrouvée 17 fois, atteignant surtout les voies digestives et aériennes. Dans notre observation, elle s'est manifestée principalement par un muguet buccal ayant persisté pendant presque toute l'hospitalisation, sauf de rares périodes de rémission, et par des ulcérations palatines, du type des ulcérations de Parrot, ayant durée environ trois semaines.

L'examen anatomique n'a pas retrouvé de foyer mycélien.

e) Les réactions ganglionnaires :

Dans notre cas, malgré la cachexie de cet enfant dès le mois de janvier, il n'a pas été possible de palper un seul ganglion et ceci jusqu'à la fin de l'évolution. Par contre, dans les différentes observations relevées, les données sont très divergentes : tantôt, comme pour nous, on n'a jamais perçu de ganglions ; tantôt on percevait de très petits ganglions de la taille d'une lentille ; tantôt on observait au contraire une hypertrophie ganglionnaire en rapport avec un foyer suppuré : adénopathie satellite cliniquement banale.

f) La cachexie progressive :

Très nette chez Ter... Phil..., avec la notion d'une croissance normale pendant les deux premiers mois de la vie. Puis une cassure

de la courbe pondérale et une décroissance régulière, l'enfant ne pesant plus que 4.500 g à sa mort, imputable en partie seulement aux troubles de l'hydratation et à la diarrhée.

Ce fait n'est cependant pas particulièrement signalé dans les observations américaines. Ailleurs, elle est tantôt modérée ou inexistante, tantôt présente à un degré voisin du nôtre (obs. nos 2, 11, 21).

Cette cachexie n'est cependant pas choquante si l'on se reporte aux résultats des expériences de thymectomie sur les animaux de laboratoire.

g) Le rash terminal :

Le rash terminal qu'a présenté notre enfant pendant les quatre derniers jours de sa vie se révélant sous l'aspect d'une éruption morbiliforme se généralisant progressivement sans cause déclenchante apparente (en particulier, on ne peut invoquer une allergie aux gammaglobulines, l'éruption ayant débuté avant la deuxième injection et beaucoup trop éloignée de la première : trente-cinq jours auparavant), fait lui aussi partie du tableau clinique habituel, puisqu'il est retrouvé dans les deux tiers des cas. Il est en règle terminal.

h) L'évolution fatale :

L'évolution fatale est, elle, absolument constante. Les différents traitements symptomatiques ou étiologiques : en particulier antibiotiques, antimycosiques, les essais de substitution immunologiques par sang, plasma, gammaglobulines humaines, restent sans effet.

II. — ETUDE BIOLOGIQUE

Les résultats des différents examens pratiqués se sont parfois révélés déconcertants et assez peu conformes à ce que nous aurions pu attendre d'eux.

A) DANS LE SANG

LES GLOBULES ROUGES

Les différentes numérations globulaires pratiquées chez Ter... Phil... ont toujours révélé un nombre normal de globules rouges oscillant entre 4.5 millions et 5.5 millions par mm³.

L'anémie n'est pas signalée, particulièrement dans les 21 cas rassemblés ici.

2) LES LEUCOCYTES

Leur nombre global est lui aussi variable, soit normal, soit augmenté, soit diminué, de manière continue ou variable au cours de l'évolution.

Dans notre observation, nous passons de chiffres normaux à des hyperleucocytoses liées à des poussées infectieuses, puis, à partir du 20 janvier, à une leucopénie qui se poursuivra jusqu'au terme de l'évolution.

a) Les polynucléaires :

Ils ont grossièrement suivi l'évolution du nombre global des leucocytes, marquant une nette diminution à partir du 20 janvier (sauf deux chiffres aux alentours de 1.000 par mm^3 au mois de décembre), en contradiction avec un myélogramme normal.

La granulopénie n'est pas exceptionnelle puisqu'elle a été signalée 5 fois (obs. n^{os} 5, 7, 9, 20, 21) et que, dans 2 autres cas, alors que le nombre des granulocytes circulants semblait normal, on a eu la surprise de découvrir à l'autopsie une panmyélophtisie.

b) Les monocytes :

Retrouvés le plus souvent normaux, ils ont suivi dans notre cas une courbe sensiblement parallèle à celle du nombre global des leucocytes.

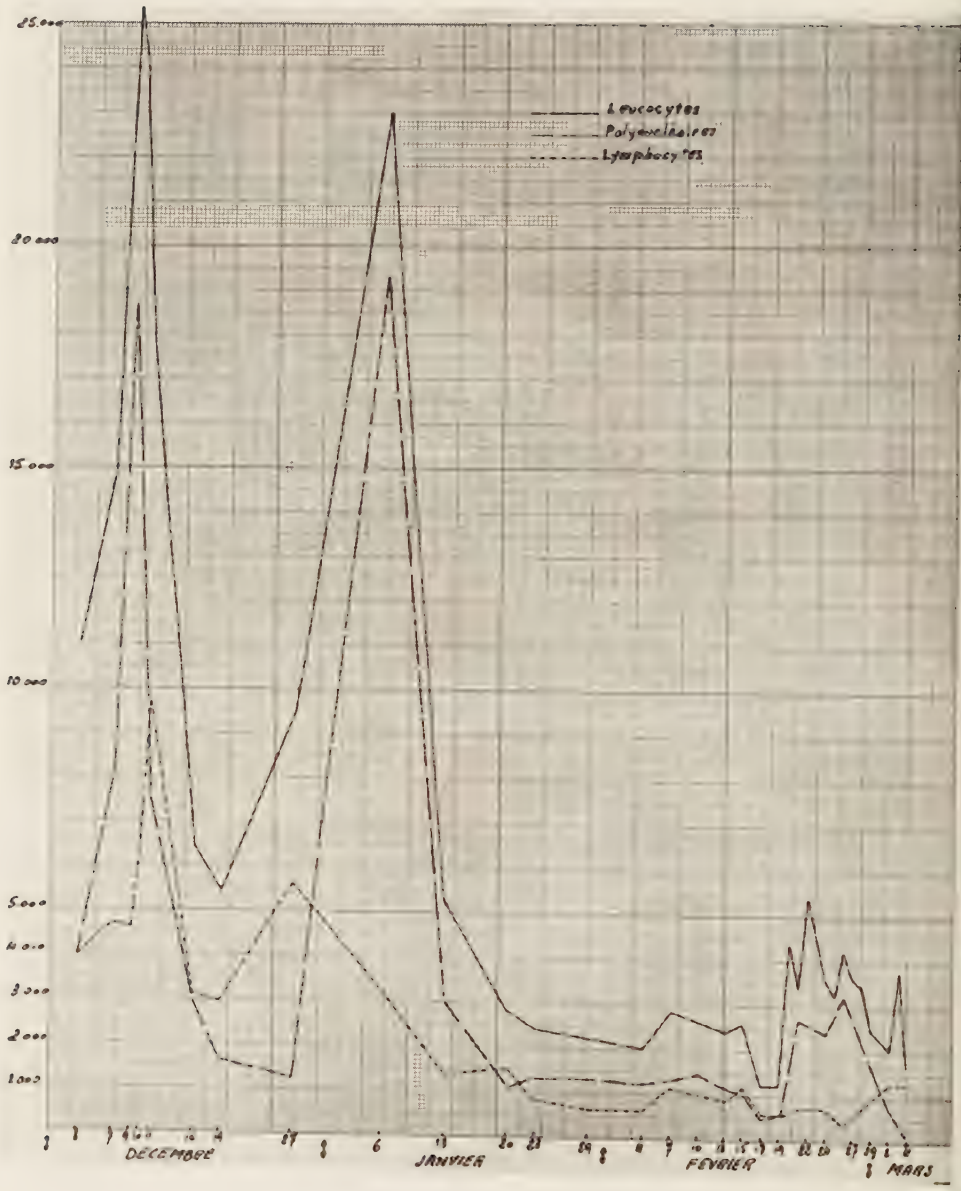
c) Les lymphocytes :

La lymphopénie sanguine, élément définition de ce syndrome, ne s'est manifestée de façon indiscutable qu'à partir du 13 janvier, c'est-à-dire trois mois et demi après le début apparent de la maladie si l'on fait remonter celui-ci à l'âge de deux mois.

Mais il semble que le chiffre de 3.000 lymphocytes par mm^3 avancé comme normal par A. Raynal, soit en fait insuffisant. Et si l'on se reporte aux chiffres donnés par P. Grenet et F. de Paillerets, la lymphocytose serait pour un enfant de quatre mois et demi, âge auquel il nous a été confié, de 6.000 par mm^3 environ pour une leucocytose globale comprise entre 10.000 et 11.000 par mm^3.

Si, sur ces nouvelles bases, nous reprenons nos résultats, nous voyons que deux fois seulement nous avons eu un chiffre égal ou supérieur à 6.000 :

— 6.700 pour une leucocytose à 23.900 ;
— 9.650 pour une leucocytose à 18.200.


Leucocytes
Polynucléaires
Lymphocytes
25.000
20.000
15.000
10.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
DECEMBRE
JANVIER
FEVRIER
MARS

Il faut signaler aussi, dès maintenant, la bonne représentation de la lignée lymphoïde (17 %) sur le médullogramme.

Cette lymphopénie différée a été retrouvée (obs. n° 18) par D. Gitlin, G. Vawter et J.M. Craig.

Dans l'observation n° 11, on retrouve également à trois reprises différentes des taux de lymphocytes respectivement à 3.470 et 6.500 par mm^3 en cours d'évolution, et le dernier examen pratiqué le jour de la mort a montré 6.072 lymphocytes par mm^3.

d) Les plasmocytes :

A deux examens, on a retrouvé des taux de 1 et 4 % de plasmocytes circulants et 2 % dans le myélogramme du 18 février. L'examen histologique n'a retrouvé que des cellules « d'aspect plasmocytoïde ».

L'absence de plasmocytes est généralement signalée comme caractéristique. Cependant, très récemment l'observation de M. Lamy et collaborateurs fait état d'une plasmocytose normale coïncidant avec un taux normal d'immunoglobulines ; ce fait n'avait jamais été signalé dans aucune des observations publiées antérieurement.

Myélogramme (18 février 1964)

Lignée granulocytaire :		
— Myéloblastes	2 %	
— Promyélocytes neutrophiles	12 %	42 %
— Métamyélocytes neutrophiles	20 %	
— Granulocytes neutrophiles	8 %	
Lignée rouge :		
— Proérythroblastes	2 %	
— Erythroblastes basophiles	15 %	37 %
— Erythroblastes polychromatophiles	16 %	
— Erythroblastes orthochromatophiles	4 %	
Lignées diverses :		
— Lymphocytes jeunes	17 %	
— Monocytes	2 %	
— Plasmocytes	2 %	

Nombreux mégacaryocytes

3) LES PLAQUETTES

Leur nombre ne semble pas être modifié de façon significative dans ce syndrome. Dans notre observation, elles ont été retrouvées à 740.000 et d'aspect normal.

B) LE MYELOGRAMME

Nous l'avons retrouvé normal, alors que depuis plus d'un mois existait une leucopénie sanguine avec une bonne représentation de la lignée lymphoïde à 17 % et des plasmocytes à 2 %.

Par contre, à l'examen autopsique, la moelle s'est révélée pauvre sans précisions sur l'état de la lignée lymphoïde.

Il faut remarquer que l'hypoplasie médullaire, pouvant aller jusqu'à la panmyélophtisie, est assez souvent signalée (5 observations), parfois même en dehors de tout retentissement sanguin.

C) LES GAMMAGLOBULINES ET LES REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

1) LE TAUX DES GAMMAGLOBULINES

a) Electrophorèse sur papier :

Elles ont montré successivement des taux de gammaglobulines à :

— 7.23 g ‰ ;

— 4.95 g ‰.

Il faut signaler que l'enfant avait reçu des gammaglobulines exogènes quatre jours avant la première électrophorèse. Il existe donc dans notre observation non une agammaglobulinémie totale, mais une hypogammaglobulinemie. Cette hypogammaglobulinémie est retrouvée chaque fois que des examens ont été pratiqués, mais à des degrés divers, pouvant aller jusqu'à un taux pratiquement nul, et même nul si l'on tient compte du fait que les enfants avaient souvent reçu, avant que soit pratiqué le dosage, soit des injections de gammaglobulines, soit de plasma ou de sang.

Il faut noter que, dans la dernière observation publiée (M. Lamy et coll.), le taux des gammaglobulines s'est révélé normal et, malgré cela, le diagnostic n'a pu être écarté, les éléments cliniques et histologiques étant suffisamment caractéristiques.

b) Les immunoélectrophorèses :

Plus précises, elles mettent en évidence une altération plus spécifique : c'est la très forte diminution, voire la disparition complète des β_{2s} et β_{2m}-globulines. Ceci a été constaté dans notre observation et retrouvé chaque fois que cet examen a été pratiqué.

Il est intéressant de noter que, dans un cas (obs. n° 11), cet examen pratiqué chez la mère a montré l'absence de fraction β_{2m}

et la diminution de cette même protéine chez la sœur du petit malade, et que dans notre observation c'est la β_{2A}-globuline qui est très diminuée chez les parents et la sœur du petit malade.

Ce déficit immunologique est cependant inconstant, puisque dans l'observation de M. Lamy et collaborateurs, cet examen s'est révélé pratiquement normal.

Tableau IV

Dates	30.I.64	19.XI.64
Protides totaux	67 °/₀₀	55 °/₀₀
Albumine	53,3 %	62,1 %
Globulines :		
α 1	8 %	3,9 %
α 2	15,5 %	13,1 %
β	12,4 %	11,9 %
γ	10,8 %	9 %
	soit 7,23 g °/₀₀	soit 4,95 g °/₀₀

2) LES REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Dans notre observation, ont été pratiqués des examens sérologiques pour mettre en évidence une infection virale éventuelle : ils se sont révélés négatifs.

Un test de Coombs direct, la recherche d'enzymes protéolytiques, d'auto-anticorps froids, d'anticorps antileucocytes, d'anticorps antiplaquettes se sont tous révélés négatifs.

Ces faits sont signalés chaque fois que des recherches immunologiques ont été pratiquées. Il est noté avec une singulière fréquence l'absence d'isoagglutinines.

Seule, là encore, l'observation de M. Lamy et collaborateurs fait exception, puisqu'il existe une réaction de fixation du complément positive au 1/80e pour le virus A.P.C. Mais ce fait ne peut étonner, puisque les immunoglobulines sont à des taux pratiquement normaux.

D) LES AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Les autres examens pratiqués apportent peu d'éléments positifs pour le diagnostic.

— Une ponction lombaire systématique normale a éliminé une atteinte méningée et nous avons vu plus haut la rareté des accidents dans cette sphère.

— Un test de la sueur qui a montré 12 mEq de chlore a éliminé une mucoviscidiose à laquelle on aurait pu penser devant la toux persistante, les selles anormales et la cachexie progressive qu'a présentées cet enfant.

Ce diagnostic a été, à différentes reprises, évoqué dans les observations et a été chaque fois rejeté.

— Les recherches virales se sont révélées négatives : ces enfants ne semblent pas particulièrement sensibles aux virus.

— Les différentes cultures de selles ont révélé un colibacille 55 B_5, puis, à plusieurs reprises, un 111 B_4 et un staphylocoque pathogène.

Dans les urines, on a pu mettre en évidence un bacille *Klebsiella*, puis un *Paracolon*.

Dans le pus de l'oreille et des bulles cutanées, on a identifié un staphylocoque pathogène.

Ces examens ne font que confirmer la sensibilité de ces enfants aux germes figurés.

Il ne semble pas exister d'affinités particulières pour un germe, mais on peut voir tous les germes communs.

— Les ionogrammes pratiqués à de nombreuses reprises n'ont fait que traduire les états de déshydratation provoqués par la diarrhée.

— Les radiographies pulmonaires pratiquées ont montré soit une image normale, soit des images variables de flou des bases ou de foyer gauche correspondant aux recrudescences de signes respiratoires.

— Deux hémocultures ont été pratiquées le 10 février 1964 et le 3 mars 1964 ; elles ont été négatives.

— La vitesse de sédimentation est signalée constamment basse chez des enfants fébriles et présentant des foyers infectieux divers. Seule là encore l'observation de M. Lamy et collaborateurs a montré une augmentation nette de la vitesse de sédimentation. Faut-il relier ce fait à la présence d'un taux normal de gammaglobulines et de plasmocytes, ou à l'un de ces éléments, ou à un autre facteur ?

III. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1) A L'AUTOPSIE

On est d'emblée frappé par :

— L'extrême petitesse du thymus qui pèse seulement 0,65 g pour une valeur normale moyenne de 10 à 15 g, les valeurs extrêmes oscillant entre 5 et 25 g.

— L'absence complète de ganglions : il n'a pas été possible d'en retrouver un seul, et ce fait semble particulièrement remarquable dans notre observation puisqu'il n'est signalé, par ailleurs, qu'une seule fois (obs. n° 10).

Les constatations sont du reste assez divergentes sur ce point : dans un certain nombre de cas, il est signalé une hyperplasie ganglionnaire (obs. n^{os} 3, 5, 7, 20) portant essentiellement sur le tissu réticulaire et, dans d'autres cas (obs. n^{os} 8, 9, 11), les ganglions sont au contraire trouvés petits ou diminués en nombre.

Dans une observation (obs. n° 21), on trouve associées à la fois l'hyperplasie de certains groupes ganglionnaires et l'aplasie complète de certains autres groupes.

— Un autre fait est également frappant chez Ter... Phil..., c'est l'absence de foyers suppurés, alors que cet enfant a présenté des signes d'infection répétés.

Fréquemment, on retrouve des foyers de candidose multiples et disséminés, prédominant sur les voies aériennes et digestives.

2) A L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DU TISSU LYMPHOIDE

a) Le thymus :

Son atrophie pondérale est ici particulièrement marquée. Mais comme il l'est souvent constaté, l'architecture est grossièrement respectée. Par contre, la population cellulaire est restreinte, pratiquement sans cellules lymphoïdes et, fait absolument constant, il n'y a pas de corpuscules de Hassal.

b) Ganglions :

L'absence totale de ganglions à l'examen macroscopique est confirmé par l'étude microscopique.

c) Au niveau de la rate :

L'aplasie lymphoïde est beaucoup plus discrète. On a retrouvé une structure pratiquement normale de la pulpe blanche avec un nombre normal de corpuscules de Malpighi. La population lymphocytaire n'est que très légèrement diminuée. Ce respect de la structure de la rate est un fait tout à fait inhabituel qui n'a jamais été noté par ailleurs.

d) Au niveau du tractus digestif :

Il existe des cellules lymphoïdes pouvant être assimilées à des petits lymphocytes, mais en nombre très notablement diminué.

Il faut signaler que, dans aucune des 21 observations colligées, il n'existait d'absence totale de lymphocytes, ceux-ci étant toujours signalés en nombre variable et insuffisant mais notable.

Les plasmocytes sont en général absents et ce fait est signalé avec insistance. Dans notre observation, on a retrouvé deux fois des plasmocytes dans le sang circulant et une fois à la ponction sternale ; mais à l'examen histologique, on ne signale la présence que de « quelques cellules d'aspect vaguement plasmocytaire » dans la médullaire thymique.

Dans ce domaine aussi, l'observation de M. Lamy et collaborateurs est particulière, puisque dans les ganglions médiastinaux de leur enfant qui sont hyperplasiés, on retrouve d'innombrables cellules plasmocytaires et des plasmoblastes représentant 70 % de la population de ces ganglions.

3) LES AUTRES ORGANES

a) La moelle osseuse :

Elle est retrouvée hypoplasique ou aplasique dans un nombre non négligeable de cas (obs. n^{os} 2, 3, 5, 7, 11) et, sur ces 5 cas, 3 n'avaient pas de traduction sanguine de cet état.

Dans notre cas, le myélogramme, pratiqué le 18 février, est normal. Cependant, l'examen de la moelle *post-mortem* ayant montré une hypoplasie nette, donne à penser que l'hypoplasie médullaire a été simplement différée par rapport à l'atteinte périphérique.

b) Les lésions pulmonaires :

Sont, elles aussi, fréquentes ; dans notre cas, on n'a retrouvé qu'une simple congestion, mais 10 fois des lésions anatomiques sont

retrouvées (obs. nos 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11), soit à type de foyer de condensation unique ou multiple, soit à type de micro-abcès disséminés dans lesquels on a parfois noté la présence de mycélium.

c) Les lésions hépatiques :

Elles sont fréquentes et consistent principalement en stéatose, comme nous l'avons vu et retrouvées signalées (obs. nos 2, 3, 6, 7, 9, 10), associées ou non à d'autres lésions de caractère variable.

d) Les réactions inflammatoires :

Elles sont, autour de foyers infectieux, soit très discrètes, soit absentes.

EN RÉSUMÉ

Notre observation se situe, vis-à-vis des autres cas publiés :

— *Sur le plan clinique :* en conformité avec les tableaux habituellement constatés.

— *Sur le plan anatomique :* la situation est identique avec, toutefois, un degré particulièrement sévère d'aplasie lymphoïde contrastant avec des lymphocytes sanguins longtemps conservés et persistant tout au long de l'évolution à des taux bas, mais jamais nuls, et en tous cas beaucoup moins effondrés que dans la plupart des autres observations.

— *Sur le plan biologique :* nous retrouvons une hypogammaglobulinémie et non une agammaglobulinémie. Dans ce domaine, nous nous rapprochons de l'observation de M. Lamy et collaborateurs.

Faut-il relier le taux non négligeable de nos gammaglobulines à la présence de plasmocytes retrouvés à deux reprises dans la formule sanguine et une fois sur le médullogramme, comme dans le cas de M. Lamy où il existe un taux normal de gammaglobulines avec la présence de nombreux plasmocytes ? Bien que dans notre cas l'étude histologique ne nous ait pas signalé de plasmocytes vrais, mais des cellules « d'aspect vaguement plasmocytaire ».

Nous constatons également une lymphopénie d'apparition tardive indiscutable mais non absolue, contemporaine d'une granulopénie.

— *Sur le plan étiologique :* notre cas se distingue par l'absence de manifestations cliniques identiques retrouvées dans la famille. Mais il faut rappeler le trouble des immunoglobulines (β_{2A}) chez le père, la mère et la sœur de notre enfant.

PHYSIOLOGIE DES LYMPHOCYTES

1) L'ORIGINE DES LYMPHOCYTES

Il semble établi actuellement que seuls les organes lymphoïdes produisent des lymphocytes, la moelle osseuse n'intervenant pas. Les fournisseurs de lymphocytes serait donc exclusivement :

- les ganglions ;
- la rate ;
- le tractus digestif ;
- et le thymus qui semble avoir une place à part parmi les organes lymphoïdes : agit-il comme simple donneur de cellules, les lymphocytes accomplissant le cycle suivant :
  - grands et moyens lymphocytes dans le cortex thymique ;
  - petits lymphocytes dans la médullaire, ces derniers étant mis en circulation dans le sang, puis organes lymphoïdes et lymphe (GOWANS).

Le thymus est le principal fournisseur, comme le montrent les expériences d'ablation de cet organe qui aboutissent à une lymphopénie importante, de même qu'on le constate en clinique ou coexistent de manière constante lymphopénie et aplasie thymique.

Cependant, il n'y a pratiquement jamais disparition complète de la lignée lymphoïde. Il semble bien qu'il existe une deuxième source de lymphocytes qui n'est pas identifiée de façon certaine. Peut-être s'agit-il de l'appendice ?

Ou bien, plutôt le thymus n'a-t-il pas un rôle plus complexe de facteur de maturation des lymphocytes, comme le croit J.L. BINET et comme semblent le démontrer les travaux de SAINTE-MARIE et LEBLOND et d'AUERBACH.

2) LE ROLE IMMUNOLOGIQUE DES LYMPHOCYTES

Il semble que la présence du thymus soit indispensable à l'activité immunologique des lymphocytes : si l'on suit l'opinion de

Fichtelius qui pense que le thymus produit des lymphocytes avec lesquels la rate forme les anti-corps.

Pour Ruth et Auerbach, les lymphocytes d'origine thymique émigrant dans la rate ont une potentialité plasmocytaire et donc peuvent produire des anti-corps. Et seuls ces thymocytes auraient une compétence immunologique.

En fait, il ressort des récentes études que les lymphocytes ne produisent pas d'anti-corps, leur structure histologique n'étant pas du tout celle d'une cellule sécrétoire. Leur rôle serait plutôt celui de donneur de DNA et d'informateur des cellules synthétisant les gamma-globulines. Le rôle sécrétoire serait dévolu aux plasmocytes dont la structure intime est plus compatible avec cette fonction.D'ailleurs, l'observation de M. Lamy et collaborateurs avec une plasmocytose normale et un taux normal de gamma-globulines semble venir appuyer cette hypothèse.

3) LE DEVENIR DES LYMPHOCYTES

Il n'est pas encore élucidé :

— constitue-t-il le dernier maillon de la chaîne et est-il détruit en libérant le DNA ?

— peut-il se transformer en d'autres cellules hémocytoblastes-histiocytesplasmocytes ?

Un fait est prouvé tout au moins, c'est que le lymphocyte est incapable de se transformer en cellules myéloïdes comme le suggèraient certains auteurs.

Quelle est la durée de vie du lymphocyte, là encore, il persiste des incertitudes, mais les expérimentations récentes de marquage de la thymidine permettent de différencier deux lignées : l'une à durée longue d'environ cent jours, l'autre beaucoup plus courte de trois à quatre jours.

L'hypothèse de deux lignées différentes, d'origine également différente et de rôle non identique (en particulier du point de vue immunologique), ne semble pas choquante *a priori,* confrontée avec les observations cliniques et expérimentales qui ne mettent jamais en évidence une absence complète de cellules lymphoïdes.

Quoi qu'il en soit, il semble bien que le thymus occupe une place privilégiée dans le destin de la lignée lymphoïde.

PHYSIOLOGIE DU THYMUS

Nous n'envisagerons que les expériences réalisées sur les animaux nouveaux-nés, conditions qui se rapprochent le plus de ce qui se passe chez les enfants atteints d'alymphocytose mais tout en restant assez éloigné puisque l'aspect du thymus des enfants étudiés correspond d'après D. GITLIN et collaborateurs, à un arrêt de développement antérieur à la dizième semaine de vie intra-utérine.

INFLUENCE DE LA THYMECTOMIE NEO-NATALE

a) SUR LA LIGNÉE LYMPHOCYTAIRE :

Une diminution du rapport lymphocytes-polynucléaires accompagnée d'une diminution du nombre absolu des lymphocytes circulants.

La rate peut être diminuée de poids avec une très nette diminution d'activité des centres germinatifs.

De même, dans les ganglions, les follicules sont dépourvus de centres germinatifs (MILLER).

WAKSMAN constate également une chute significative du nombre des petits lymphocytes dans les organes lymphoïdes. Le thymus a une influence sur le nombre des lymphocytes non seulement en tant que fournisseur de cellules, mais en même temps par un facteur de maturation mis en évidence par METCALF, et actif expérimentalement puisqu'il permettrait la maturation des grands et moyens lymphocytes en petits lymphocytes. Récemment, un facteur hormonal a été extrait par SZENT-GYORGYI : les rapports de ce facteur hormonal avec le « Lymphocytosis stimulating factor » de METCALF ne sont pas connus.

b) SUR LA PRODUCTION DES RÉACTIONS IMMUNOLOGIQUES :

Les travaux de R.A. GOOD et coll. sur la souris montrent la disparition de la réaction aux greffes cutanées ; ils peuvent même

mettre en évidence la disparition de l'histo-incompatibilité liée au sexe (phénomène d'EICHWALD SILMSER).

De même l'injection intra-péritonéale de phage T_2 n'entraîne pas la formation d'anti-corps.

J. MILLER, également sur la souris, arrive aux mêmes conclusions et il démontre que la greffe de thymus restaure la faculté de rejet des greffes cutanées.

WAKSMAN, ARNASON et JANKOVIC s'attachent plus particulièrement aux phénomènes d'allergie retardée et démontrent également la disparition de cette réaction. Les résultats sont encore concluants mais moins constants vis-à-vis de l'allergie tuberculinique.

c) PRODUCTION DE LA CACHEXIE THYMIQUE :

MILLER met en évidence la particulière sensibilité des animaux thymectomisés aux banales infections de laboratoire, puis signale dans des expériences ultérieures, la survenue de diarrhée et de perte de poids comme dans un syndrome secondaire évoluant vers la mort. L'apparition de ces symptômes étant différés par rapport à la date de la thymectomie.

JANKOVIC, WAKSMAN et ARNASON retrouvent ces faits et sont tentés de les lier à un processus infectieux chronique de nature indéterminée.

DAMESHEK et SHERMAN notent eux aussi l'apparition de diarrhée et cachexie chez le hamster.

EN RESUME

L'expérimentation animale nous permet de tirer les conclusions suivantes : la thymectomie entraîne une lymphopénie, une absence de réactions immunologiques habituelles et en particulier de production d'anti-corps, une sensibilité particulière aux infections, et enfin la survenue de diarrhée et de cachexie.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Peut-on rattacher les différents symptômes qui constituent le tableau clinique à l'aplasie du tissu lymphoïde et du thymus en particulier ? Il semble que ce ne soit pas une impossibilité. Mais, bien souvent, le mécanisme de cette filiation n'est pas très clair et c'est surtout par analogie avec l'expérimentation animale et l'observation clinique, ou en l'absence de toute autre étiologie, que la relation de cause à effet se trouve ainsi et peut-être provisoirement posée.

1) LES INFECTIONS RECIDIVANTES

Les infections récidivantes peuvent être rattachées à l'agammaglobulinémie, témoin de la carence immunitaire.

Toutes les agammaglobulinémies ou hypogammaglobulinémies de quelque origine qu'elles soient, congénitales ou acquises, s'accompagnent d'une sensibilité particulière aux infections à germes banaux ou à virus. Ces troubles étant d'ailleurs corrigés dans les agammaglobulinémies sans lymphopénie par un apport exogène d'immunoglobulines.

Mais, dans le cas qui nous intéresse, un autre fait est remarquable, dont le déterminisme semble revenir à l'aplasie du tissu lymphoïde elle-même, c'est l'inefficacité des gammaglobulines exogènes et probablement même endogènes. Un argument de poids est apporté par l'observation de M. Lamy et collaborateurs où le taux des gammaglobulines et l'immunoélectrophorèse étaient sensiblement normaux ; notre observation également, quoique moins démonstrative, est tout de même significative, puisque nous avons toujours retrouvé des taux de gammaglobulines faibles mais non négligeables.

Il semble maintenant établi que les plasmocytes sont les producteurs des gammaglobulines et, par là même, des anticorps, mais il faut probablement apporter une correction à cette notion : les lymphocytes

sont-ils vraiment des cellules terminales sans aucun rôle sécrétoire ? Il semble que la microscopie électronique puisse contredire cette notion, de même que les expériences de culture monocellulaire.

D'autre part, certains auteurs prétendent que les lymphocytes jouent le rôle d'informations (théorie clonale de Burnet) et induisent plus particulièrement suivant les besoins et les agressions la formation des anticorps spécifiques. En l'absence de ces facteurs, les gammaglobulines seraient-elles inactives ? Le dosage des anticorps aurait pu apporter des lumières dans ce sens, mais ils ont été peu pratiqués.

Enfin existerait-il, en plus de l'inactivité immunologique humorale, un facteur tissulaire surajouté ? Ceci pouvait peut-être expliquer l'atteinte privilégiée de certains organes, en particulier tractus digestif et voies aériennes.

On pourrait peut-être objecter qu'il persiste des lymphocytes chez ces enfants atteints d'aplasie thymique, mais il a été prouvé chez les animaux de laboratoire ayant subi une thymectomie très précoce, que les lymphocytes circulants étaient dénués de toute compétence immunologique.

2) LA MYCOSE

Son caractère rebelle, nécrosant, extensif est tout à fait remarquable dans ce syndrome.

On a évoqué, à son origine, l'influence de différents facteurs, en particulier thérapeutiques.

Les antibiotiques, surtout à large spectre, tels que auréomycine, terramycine, érythromycine et les corticoïdes, ont été successivement incriminés et rellement rendus responsables dans un certain nombre de cas de traitements prolongés (R. Debré et collaborateurs). Mais en fait, ces causes ne peuvent être retenues dans le cadre de l'alymphocytose, car, dans de nombreux cas, le muguet a été noté avant la mise en œuvre de tout traitement de ce type et a orienté celui-ci dans un sens peu propice au développement du muguet : en utilisant des produits n'ayant pas la réputation d'être favorisants, tels que pénicilline ou streptomycine (R. Debré, E. Drouhet).

L'agammaglobulinémie ne semble pas intervenir ; en effet, dans les agammaglobulinémies pures, le muguet n'est pas particulièrement signalé et, dans le même sens, la mycose était présente et caractéristique dans l'observation n° 21 où il n'y avait pas d'agammaglobulinémie.

En fait, il semble que, là aussi, le principal rôle revienne aux lymphocytes ; ceci tendant à être confirmé par la fréquence d'un muguet grave dans d'autres atteintes du tissu lymphoïde, telles que la lymphadénose évolutive (S. BARANDUN) ou la leucémie lymphoïde chronique (J. BERNARD).

3) LA DIARRHEE

Très fréquente elle aussi, elle ne peut pas s'expliquer uniquement par la présence de candida, de colibacille ou de staphylocoque dans la lumière intestinale. D'abord, parce que ces germes n'ont pas été retrouvés chez tous les enfants ayant présenté de la diarrhée et que, d'autre part, quand ils ont été retrouvés, ce n'était pas de manière constante, mais épisodiquement. En dehors de ces périodes d'infection, la diarrhée demeurait peut-être un peu moins intense, mais toujours présente. Les infections ne jouent probablement qu'un rôle aggravant transitoire, mais non déterminant.

Un trouble de l'absorption directement lié à l'hypoplasie du tissu lymphoïde intestinal a été invoqué, mais n'est pas actuellement démontré (SACREZ).

4) L'EXANTHEME

Par son monomorphisme, par sa date de survenue, il semble, lui aussi, bien particulier à cette maladie.

Différents mécanismes ont été cependant invoqués pour l'expliquer : toxiques ou allergiques. Les antibiotiques, les gammaglobulines, le *Candida albicans* ont été à diverses reprises mis en cause.

Si, dans quelques cas, l'éruption est survenue dans des délais compatibles avec une allergie à la pénicilline ou aux gammaglobulines ne permettant donc pas d'éliminer un tel mécanisme (malgré l'extrême rareté de ces réactions), dans la plupart des autres cas l'allergie n'a pu être invoquée. La survenue, pratiquement constante en fin d'évolution, ne plaide d'ailleurs pas en faveur d'un phénomène de ce type.

5) LA CACHEXIE

Si sa fréquence est moindre que celle des autres symptômes, elle n'en est pas pour autant négligeable et son mécanisme est loin d'être clair. Une chose est cependant certaine, elle a été reproduite expérimentalement chez l'animal par thymectomie. Est-ce l'absence du thymus en elle-même et l'aplasie lymphoïde qui en résulte qui

en sont la cause (les lymphocytes fournisseurs de D.N.A. ayant un rôle trophique [Loutit] ? ou bien un processus infectieux chronique non décelable [Kelsall et Crabb] ?) Là encore, on ne peut trancher.

6) L'AGAMMAGLOBULINEMIE

Si les premiers auteurs pensaient faire de l'agammaglobulinémie le *primum movens* de ce symptôme, il apparaît à la lueur des dernières observations qu'elle n'est qu'un symptôme dont la présence n'est même pas nécessaire au diagnostic.

En fait, il semble admis communément que la présence des gammaglobulines est intimement et directement liée à la présence de plasmocytes.

La présence de gammaglobulines serait peut-être le témoin d'une atteinte incomplète ou survenue à une date différente de l'embryogénèse. On a soutenu que les plasmocytes étaient d'origine lymphocytaire, puisqu'ils avaient un précurseur commun. Les constatations faites dans les dernières observations par D. Gitlin, G. Vawter et J.M. Craig, puis par Lamy et collaborateurs, et enfin dans notre observation où on signale la présence de plasmocytes ou de cellules d'aspect plasmocytoïde, semblent infirmer la première hypothèse. Quant à la possibilité d'un précurseur immédiat commun, elle semble elle aussi peu vraisemblable. Par contre, la différenciation beaucoup plus précoce au niveau de la cellule réticulaire (Braunsteiner et Pakisch-Policard) semble très probable.

A quel niveau s'intègre le trouble thymique ? Il serait bien difficile de le dire ; mais une seule chose est certaine, c'est que l'aplasie du thymus n'induit pas forcément une atteinte de la lignée plasmocytaire (obs. n^{os} 20, 21 et notre cas).

PATHOGENIE

Si l'on peut tenter d'expliquer les différents aspects cliniques rencontrés dans l'alymphocytose par la lymphopénie, et si l'on peut penser que cette lymphopénie est en rapport avec l'aplasie du thymus (les expériences de thymectomie chez l'animal semblant suffisamment concluantes), l'origine de cette aplasie n'en est pas pour autant élucidée.

Cependant, la fréquence de l'atteinte de plusieurs enfants dans une même fratrie, ou d'autres cas signalés chez les collatéraux, obligent à envisager la possibilité d'une origine génétique et plus précisément d'une hérédité récessive, les parents étant sains, sauf deux cas : l'un où il existait un trouble isolé de la β_{2m}-globuline chez la mère (obs. n° 11), et l'autre (notre cas) où existe chez les deux parents et la sœur aînée une diminution nette de la β_{2A}-globuline. Les cas rapportés par S. BARANDUN sous le nom de lymphopénie familiale atypique et qui semblent tout à fait comparables aux alymphocytoses, apportent dans ce sens un argument de poids, puisque 4 de ses observations proviennent de cousins doublement germains.

Quant à l'influence du sexe, il est difficile actuellement de tirer des conclusions formelles : s'il semble exister une certaine prédominance de garçons (17 cas sur 22), les filles ne sont pas exceptionnellement atteintes. L'évolution et les caractères de la maladie sont semblables quel que soit le sexe.

L'ALYMPHOCYTOSE DANS LE CADRE DES AGAMMAGLOBULINEMIES

Il a été communément admis jusqu'à maintenant que l'alymphocytose était une forme particulière d'agammaglobulinémie idiopathique et familiale comportant, en plus du trouble princeps, et se différenciant en cela du type Bruton, une lymphopénie et une évolution constamment mortelle en dépit des traitements habituellement efficaces, et une histologie tout à fait particulière avec une atteinte profonde du tissu lymphatique, alors que dans le type Bruton prédomine l'atteinte de la lignée plasmocytaire. Les lignées lymphoïdes ou granuleuses pouvant être touchées mais de manière transitoire.

Toutefois, d'autres types d'agammaglobulinémie avec lymphopénie peuvent être rapprochés :

— les agammaglobulinémies avec vaccine généralisée, publiées en particulier par S.E. KEIDAN et coll., P.J. KOZINN et coll., et K. SOMERS ;

— quant aux cas de lymphopénie familiale atypique, ils sont tellement proches des cas d'alymphocytose qu'on est fort tenté de les intégrer dans ce cadre.

La précocité des troubles, le caractère familial, l'absence de cause déclenchante différencieraient ces cas des agammaglobulinémies acquises si la lymphopénie et l'histologie n'étaient pas à elles seules suffisantes.

De même caractère familial, lymphopénie, évolution et histologie excluent formellement le diagnostic d'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson.

Cependant, la tendance actuelle dans ce syndrome serait plutôt de mettre l'accent sur l'aplasie et la dysplasie thymique, et sur la lymphopénie qui en résulte, et de ne considérer d'agammaglobulinémie que comme la conséquence de l'atteinte de la lignée plasmocytaire. Cette atteinte n'est d'ailleurs pas nécessaire au diagnostic, l'observation n° 21 de M. LAMY et collaborateurs en est un exemple frappant.

Dans notre cas, la lignée plasmocytaire n'était que partiellement atteinte.

Quant à l'observation n° 20 de D. Gitlin, G. Vawter et J.M. Craig, il est bien dommage qu'elle ne nous apporte pas le taux des gammaglobulines, puisque l'autopsie montrait de nombreuses cellules plasmocytoïdes. Par contre, elle nous apporte un autre élément important qui est l'association à une agranulocytose. Ceci est un argument pour faire rentrer cette maladie non plus dans le cadre des agammaglobulinémies, mais plutôt dans celui des cytopénie constitutionnelles, comme le suggère M. Lamy et collaborateurs, avec la possibilité d'une atteinte surajoutée d'une ou plusieurs autres lignées. N'oublions pas que notre cas a posé des problèmes fort embarrassants du fait d'une granulopénie très importante, contemporaine de la lymphopénie, qui rendait très hésitants pour ce diagnostic.

L'ALYMPHOCYTOSE DANS LE CADRE DES CYTOPENIES CONSTITUTIONNELLES

Le fait capital dans ce syndrome semblant bien être l'aplasie de la lignée lymphoïde, il paraît logique de le rapprocher des cytopénies constitutionnelles atteignant :

— soit la lignée granuleuse : agranulocytose génotypique ;

— soit la lignée rouge : anémie hypoplasique congénitale de Blackfan-Diamond ;

— soit la lignée mégacaryocytaire : purpura thrombocytopénique congénital ;

— soit les trois lignées : maladie de Fanconi.

Le caractère familial fréquemment retrouvé, l'absence d'étiologie décelable, le début après un intervalle libre, l'évolution le plus souvent désastreuse, la possibilité d'association entre ces différents syndromes retrouvés aussi bien dans les cytopénies constitutionnelles que dans l'alymphocytose, permettraient peut-être d'envisager de faire rentrer dans le même cadre ces différents tableaux cliniques.

CONCLUSION

Nous avons rapporté ici une nouvelle observation, chez un très jeune enfant, d'un syndrome d'alymphocytose avec déficit global des immunoglobulines s'accompagnant d'une atrophie extrême du système lymphopoïétique et du thymus.

Cette observation est analysée par rapport à quelques cas analogues précédemment publiés dans la littérature internationale et, d'autre part, à la lumière des travaux expérimentaux récents qui mettent en vedette le rôle du thymus.

De cette analyse, il ressort que les tableaux cliniques observés sont étroitement liés à l'atteinte de la lignée lymphoïde, laquelle semble directement en rapport avec un état dysplasique du thymus.

L'atteinte de la lignée plasmocytaire semble plus accessoire.

L'origine génétique de ce syndrome est plus que probable et le mode de transmission du type récessif.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
J. MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Amlie (R.). — Moniliase (Essentielle lymphophtise « Glanzmann und Riniker »). (*Ann. Paediat.,* Bâle, 1952, 179, pp. 316-320.)

Auerbach (R.). — Experimental analysis of the origine of cell types in thymus. (*Developmental Biol.,* 1961, 3, 336.)

— Embryological development of the immune response. (*J. Cell. a Comp. Physiol.,* 1962, 60, suppl. 1, 159.)

Barandun (S.) et coll. — Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms. (*Helv. Med. Acta,* Bâle, 1959, 26, 2, 163.)

Bernard (J.), Chavalet (F.), Mathé (G.). — Recherche des facteurs étiologiques favorisant la surinfection à *Candida albicans* dans les hémopathies malignes. Etude portant sur 22 observations. (*Sem. Hôp. Paris,* 1957, 33, pp. 1323-1326.)

Binet (J.L.). — Les lymphocytes. (*Revue Prat.,* t. XIV, n° 13, 1657-1664.)

Braunsteiner (H.), Fellinger (K.) und Pakesch (F.). — Elecktronen mikroskopische Untersuchung der Plasmazell in lymphoretikulären Gewebe. (*Deut. Arch. Klin. Med.,* 1953, 200, 657.)

Burnet (M.). — Clonal selection theory of acquired immunity. (Vanderbilt et Cambridge, Université Press, 1959.)

— Role of the thymus and related organs in immunity. (*Br. Med. J.,* 1962, 11, 807.)

Dameshek (W.). — The thymus and lymphoid proliferation. (*Blood,* 1962, 20, 629.)

Debré (R.), Lelong (M.), Mozziconacci (P.), Robineau (J.). — Les infections à *Candida albicans* du nourrisson et de l'enfant. (*Sem. des Hôp. Paris,* 1957, 33, pp. 731-750.)

Donohue (W.L.). — Alymphocytosis. (*Pediatrics,* 1953, II, pp. 129-139.)

Drouhet (E.). — Biologie des infections à *Candida albicans* sur les manifestations pathologiques et les conditions étiologiques et pathologique de 175 cas de candidose. (*Sem. Hôp. Paris,* 1957, 33, pp. 807-828.)

Fabiani (G.) et Delaunay (A.). — Un problème d'actualité : la place du thymus en immunologie. (*Biol. Méd.*, 1963, 52, 446-491.)

Fichtelius (K.E.). — On the destination of thymus lymphocytes. (*Ciba Found Symposium on Haemopoiesis*, London, Churchill, 1960, p. 204.)

Fichtelius (K.E.), Laurell (G.) et Philipsson (L.). — The influence of thymectomy on antibody formation. (*Acta Path. Microb. Scand.*, 1961, 51-58.)

Freycon (F.). — Aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. (*Thèse*, Lyon, 1960.)

Girard (M.L.). — Electrophorèse et immunochimie. (*Presse Méd.*, n° 54, 2628-2630 ; n° 55, 2719-2722.)

Gitlin (D.), Craig (J.M.). — Thymic and lymphoid tissues in agammaglobulinemia. (*Pediatrics*, octobre 1963, 32, n° 4, pp. 512-531.)

Gitlin (D.), Vawter (G.) and Craig (J.M.). — Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytio. (*Pediatrics*, février 1964, 33, n° 2, p. 184.)

Glanzmann (E.) und Riniker (P.). — Essentielle lymphocytophtise. Ein neues Krankheit sbild an der Saüglings pathologie. (*Ann. Paediatr.*, Bâle, 1950, 175, 1.)

Good (R.A.). — Role of the thymus in development of immunity. (*J .Clin. Invest.*, 1962, 41, 1361.)

Gowans (J.L.), Gesner (B.M.) et Mc Gregor (O.D.). — The immunological activity of lymphocytes in : « Biological activity of the leucocyte ». (*Cita Foundation Study*, Group n° 10, London, Churchill, 1961, 32.)

Grenet (P.) et Paillerets (F. de). — La lymphocytose physiologique de l'enfance. (*Revue du Prat.*, 1964, tome XIV, n° 13, pp. 1669-1671.)

Hitzig (W.H.), Biro (Z.), Bosch (H.), Huser (M.J.). — Agammaglobulinämie und alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. (*Helv. Paediat. Acta*, Bâle, 1958, 13, pp. 551-585.)

Holub (M.). — Le problème du petit lymphocyte. (*R. Fr. d'El. Cl. et Biol.*, 1962, 7, 699.)

Imbert (M.C.). — La pathologie non tumorale du thymus chez l'enfant. Etude anatomo-clinique des atrophies, inflammations, hypertrophies, kystes et dysplasies thymiques. (*Mémoire pour le Certificat d'Anatomie Pathologique*, 1964.)

Jeune (M.), Larbre (F.), Germain (D.), Freycon (F.). — Lymphocytophtisie alymphocytose et hypogammaglobulinémie. (*Arch. Fr. Pédiat.*, 1959, 15, pp. 1-21.)

Kelsall (M.A.) and Crabb (E.D.). — Lymphocytes and mast cells. (Baltimore, Williams and Wilkins edit., 1959.)

KOSENOW (W.), SCHUMMELFEDER (N.). — Allgemeiner lymphocyterischwund (lymphocytophtise) ein Beitrag zur pathologie des Frühen Kindesaltres. (*Klin. Wschr.*, 1953, 31, pp. 1022-1039.)

LÉVÊQUE (B.). — Les agammaglobulinémies. (*Conf. Enf. Mal.*, 16 juin 1964.)

LOUTIT (J.F.). — Immunological and trophic functions of lymphocytes. (*Lancet*, 1962, 11, 1106.)

MARIE (J.), HENNEQUET (A.), BURTIN (B.), LEFEUVRE (J.), CORBIN (J.L.). — Agammaglobulinémie congénitale révélée par une diarrhée prolongée d'évolution mortelle chez deux nourrissons. (*Ann. Péd.*, 14 janvier 1961.)

METCALF (D.). — The thymic lymphocytosis stimulating factor. (*Ann. New York Ac. Sci.*, 1958, 73-113.)

— The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse. (*Brit. J. Haematol.*, 1960, 6, 324.)

MILLER (J.F.A.P.). — Immunological function of the thymus. (*Lancet*, 161, 11, 748.)

— Thymus et cellules immunologiquement compétentes. (*Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1962, 2, 513.)

— Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse. (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1962, 156, 415.)

NEZELOF (C.), JAMMET (M.L.), LORTHOLARY (P.), LABRUNE (B.) et LAMY (M.). — L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson. (*Arch. Fr. Péd.*, 1964, XXI, n° 6, pp. 897-920.)

POLICARD (A.). — Physiologie et pathologie du système lymphoïde. (Paris, Masson édit., 1963.)

RAMON-GUERRA (A.U.), QUEIROLO (C.A.) et TEMESIO (N.). — Sindromo de Becegeitis grave moniliasis extensiva e hipogammaglobulinemia familiar. (*Arc. Ped. Urug.*, 1958, 29, pp. 618-632.)

RAYNAL (A.). — La leucocytose physiologique de la naissance au dixième mois. Etude particulière des éosinophiles. (*Thèse*, Paris, 1952.)

RUTH (R.F.). — Ontogeny of the blood cells. (*Fed. Proced.*, 1960, 19, 363.)

SACREZ (R.), WILLARD (D.), BEAUVAIS (P.) et KORN (R.). — Etude des troubles digestifs et respiratoires dans un cas de lymphocytophtisie du nourrisson. (*Arch. Fr. Péd.*, 1963, 4, 401.)

SAINTE-MARIE (G.) et LEBLOND (C.P.). — Tentative patterns for removal of lymphocytes in cortex of the rat thymus. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1958, 97, 263.)

SZENT-GYORGYI. — Cité par FABIANI et DELAUNAY.

TOBLER (R.), COTTIER (H.). — Familiäre lymphopenie mit agammaglobulinämie und schwerer moniliasis. Die « essentielle lymphocytophtise » als besondere form der Frühkindlichen Agammaglobulinämie. (*Helv. Paed. Acta,* Bâle, 1958, 13, pp. 313-318.)

WAKSMAN (B.H.), ARNASON (B.G.) et JANKOVIC (B.D.). — Changes in the lymphoid organs of rats thymectomized at birth. (*Fed. Proceed.,* 1962, 21, 274.)

— Role of the thymus in immune reactions in rats III.

— Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats. (*J. Exp. Med.,* 1962, 116-187.)

YOFFREY (J.M.). — The present status of the lymphocyte problem. (*Lancet,* 1962, 1, 206.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^